

THESIS

MÜNCHEN

1968

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROFESSOR DR. W. BICKENBACH

KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIRKUNG VERSCHIEDENER
PROGESTAGEN – ÖSTROGEN – KOMBINATIONEN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig–Maximilians–Universität zu München

vorgelegt von

Ilka Spilgies

aus

Balten (Ostpr.)

München 1968

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROFESSOR DR. W. BICKENBACH

KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIRKUNG VERSCHIEDENER
PROGESTAGEN – ÖSTROGEN – KOMBINATIONEN

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig–Maximilians–Universität zu München

vorgelegt von
Ilka Spilgies
aus
Balten (Ostpr.)

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Kaiser
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Bickenbach
Dekan:	Prof. Dr. F. Holle
Tag der mündlichen Prüfung:	20. II. 1968

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Präparate, Methodik, Kollektiv.....	2
Eigene Ergebnisse	
1. Nebenwirkungen bei der Anwendung der Progestagen-Östrogen-Kombinationen.....	7
2. Ablauf der Hormonentzugsblutungen.....	11
3. Verlauf der Basaltemperaturkurven.....	15
4. Prüfung der Spinnbarkeit des Zervikalsekretes.....	18
5. Auswertung von Vaginalabstrichen.....	20
Diskussion.....	25
Zusammenfassung.....	28
Literaturverzeichnis.....	30



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Die Anwendung synthetischer Progestagen-Östrogen-Kombinationen zur Verhinderung der Konzeption hat in den letzten 10 Jahren an Ausmaß und Bedeutung ungeheuer schnell zugenommen. Nachdem Bickenbach und Paulicovics (1) gezeigt hatten, daß frühzeitige parenterale Progesteronbehandlung die Ovulation hemmen kann, führte Pincus (5) 1958 umfassende Versuchsserien mit Kombinationen von Gestagenen mit verschiedenen Östrogenanteilen durch, die bei zyklischer oraler Applikation die Ovulation unterdrückten und eine Konzeption verhinderten.

Seitdem sind auf dieser Basis eine Vielzahl als Kontrazeptiva dienender Präparate entwickelt worden, die sich in ihrer Zusammensetzung teilweise erheblich unterscheiden. Außerdem sind durch Veresterung mit hochmolekularen Fettsäuren Östradiol- und Progesteronderivate entwickelt worden, die intramuskulär injiziert eine Depotwirkung über mehrere Wochen erzielen. Sie hemmen nach einer einmaligen Injektion zu Beginn des Zyklus die Ovulation und rufen nach ca. 3 Wochen eine Entzugsblutung hervor.

Von den entwickelten Kontrazeptiva sollen in dieser Arbeit die unterschiedlichen genitalen und extragenitalen Auswirkungen von einem parenteralen und zwei verschiedenen oralen Progestagen-Östrogen-Kombinationen untersucht werden.

Präparate, Methodik, Kollektiv

In der Poliklinik der I. Universitäts-Frauenklinik in München wurden die folgenden Progestagen-Östrogen-Kombinationen angewandt und in ihrer Verträglichkeit und Wirkung geprüft:

1. Deladroxate (Squibb), ein Depotpräparat zur intramuskulären Injektion, das durch die chemische Fabrik von Heyden-AG bezogen wurde.
2. SH 850 und
3. SH 851, zwei orale Kontrazeptiva von der Schering-AG, Berlin.

Die klinische Testung des Präparates Deladroxate ist noch nicht abgeschlossen. Es handelt sich um eine Kombination von 150 mg Dihydroxyprogesteron-acetophenid mit 10 mg Östradiol-Önanthat in öligiger Lösung. Dieses sind hochmolekulare Derivate des Progesterons und des Östradiols, deren Strukturformeln in Abb. 1 wiedergegeben sind. Deladroxate wurde in der Regel jeweils am 7. Zyklustag intramuskulär injiziert.

Zur möglichst objektiven Beurteilung der oralen Präparate wurden die Untersuchungen im Blindversuch durchgeführt, d.h. die chemischen Zusammensetzungen der Präparate, die hier dargestellt werden, wurden erst nach Abschluß der Untersuchungen bekannt. SH 850 hat heute den Handelsnamen Eugynon und enthält 0,5 mg Norgestrel (18-homo-Äthinyl-nortestosteron) und 0,05 mg Äthinyl-Östradiol.

SH 851, oder Gynovlar, stellt eine Kombination von 3 mg Norethisteronacetat (Äthinyl-nortestosteron-acetat) mit 0,05 mg Äthinylöstradiol dar. Es enthält also dasselbe Östrogen in der gleichen Dosis wie SH 850. Das Progestagen ist ebenso wie das in SH 850 ein Derivat des Norethisterons. Das Acetat des Norethisterons ist in SH 851 in wesentlich höherer Dosis enthalten. Die Strukturformeln dieser Verbindungen sind in Abb. 1 dargestellt.

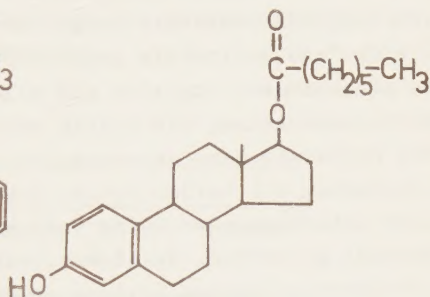
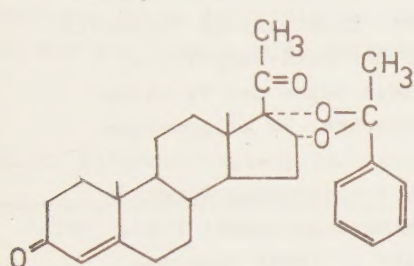
Die beiden oralen Kontrazeptiva lagen in Packungen von 18 nummerierten Dragees vor, von denen die letzten 7 Tabletten Placebos

Abb. 1: Strukturformeln der angewandten Progestagen-
Östrogen-Kombinationen.

1. Deladroxate

150 mg Dihydroxy-progesteron-
acetophenid

10 mg Östradiolönanthat

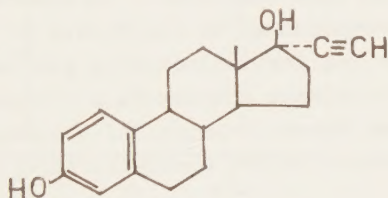
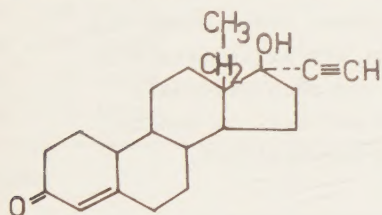


2. SH 850 (Eugynon)

0,5 mg Norgestrel

0,05 mg Äthinylostradiol

(18-homo-Äthinylnortestosteron)

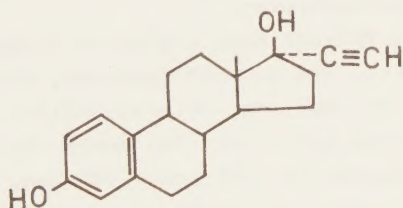
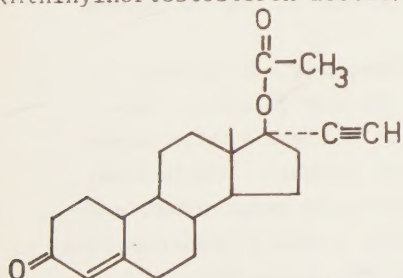


3. SH 851 (Gynovlar)

3 mg Norethisteronacetat

0,05 mg Äthinylostradiol

(Äthinylnortestosteron-acetat)



darstellten, so daß keine behandlungsfreie Zeit beachtet werden mußte. Die Tabletteneinnahme wurde am 5. Zyklustag begonnen und ohne Unterbrechung während der ganzen Behandlungszeit fortgesetzt.

Bei Beginn der Behandlung wurden alle Frauen über die Antikonzeptionswirkung der Präparate aufgeklärt. Eine einzige Patientin weigerte sich "aus Antipathie gegenüber der Anti-Baby-Pille" Tabletten einzunehmen, obgleich sie allein wegen des Problems der Konzeptionsverhütung die Klinik aufsuchte. Im allgemeinen wurden die Präparate gern genommen.

Bei der Anwendung der beiden oralen Ovulationshemmer wurde im Sinne einer alternierenden Reihe vorgegangen und sonst keine andere Auswahl getroffen. Bei Frauen, die in ihrer Anamnese Magenbeschwerden angegeben hatten, wurde die parenterale Applikation bevorzugt.

Die Patientinnen wurden angewiesen, täglich die Basaltemperatur zu messen und nach Möglichkeit in wöchentlichen Abständen zu Kontrolluntersuchungen in die Klinik zu kommen. Dabei wurde die Spinnbarkeit des Zervikalsekretes gemessen, ein Vaginalabstrich für die zytologische Auswertung entnommen und nach eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen und Blutungen gefragt. In monatlichen Abständen wurden Gewichtskontrollen durchgeführt.

Mit den angegebenen Präparaten wurden insgesamt 136 Patientinnen im Alter von 16 bis 48 Jahren behandelt. Wie die Altersverteilung in Tabelle 1 zeigt, waren die meisten Frauen zwischen 26 und 40 Jahre alt, darunter war die Altersgruppe von 26 bis 30 Jahren am stärksten vertreten.

Von den 136 Patientinnen erhielten 21 Deladroxate, 57 SH 850 und 58 SH 851. Die Behandlungsdauer, die aus der Tabelle 2 ersichtlich ist, war sehr unterschiedlich. In einigen Fällen wurde die Behandlung schon nach den ersten Zyklen beendet. Die Gründe, die zum Absetzen der Präparate führten, waren zu lange anhaltende Entzugsblutungen, was häufig für Deladroxate zutraf, Unverträglichkeit, Nichterscheinen der Patientinnen und Therapieerfolg. Im

ganzen konnten 355 Zyklen beobachtet werden: 44 Zyklen bei Behandlung mit Deladroxate, 150 Zyklen mit SH 850 und 161 Zyklen mit SH 851.

Nur sehr wenige der Patientinnen erhielten die Präparate allein zur Konzeptionsverhütung. Die häufigsten Indikationen für die Behandlung mit den Progestagen-Östrogen-Kombinationen waren Adnexitis und funktionelle Blutungsstörungen, wie der Tabelle 3 zu entnehmen ist.

Tab. 1: Altersverteilung der untersuchten Patientinnen.

Alter	Deladroxate Pat.	SH 850 Pat.	SH 851 Pat.	gesamt
16 - 20 Jahre	1	5	1	7
21 - 25 Jahre	5	6	7	18
26 - 30 Jahre	6	18	18	42
31 - 35 Jahre	5	11	12	28
36 - 40 Jahre	1	10	11	22
41 - 45 Jahre	2	5	5	12
46 - 48 Jahre	1	2	4	7
Summe	21	57	58	136

Tab. 2: Behandlungsdauer mit den einzelnen Ovulations-
hemmern.

Behandlungsdauer	Deladroxate Pat.	SH 850 Pat.	SH 851 Pat.	gesamt
1 Zyklus	12	16	13	41
2 Zyklen	3	19	14	36
3 Zyklen	2	9	16	27
4 Zyklen	1	5	8	14
5 Zyklen	2	-	2	4
6 Zyklen	1	3	5	9
7 Zyklen	-	2	-	2
8 Zyklen	-	1	-	1
9 Zyklen	-	1	-	1
Langzeitbehandlung über 4 Monate	-	1	-	1
Gesamtzahl der Zyklen	44	150	161	355

Tab. 3: Indikationen bei der Anwendung der Ovulations-
hemmer.

Indikationen	Deladroxate Pat.	SH 850 Pat.	SH 851 Pat.	gesamt
Antikonception	2	4	5	11
Adnexitis	9	16	24	49
Endometritis	1	2	1	4
Endometriose	-	1	2	3
Dysmenorrhoe	1	9	4	14
funkt. Blutungsstörung	6	17	16	39
zyklusabhängige Beschwerden	-	3	2	5
Uterushypoplasie	1	2	1	4
sek. Amenorrhoe	1	2	2	5
funkt. Sterilität	-	1	1	2

Eigene Ergebnisse

1. Nebenwirkungen bei der Anwendung der Ovulationshemmer

Die behandelten Patientinnen wurden in allen Einzelheiten bezüglich der Nebenwirkungen befragt. Dazu dienten Fragebögen mit Aufstellungen der möglichen Nebenwirkungen. Bei der Befragung kam es zu Widersprüchen, die die Schwierigkeit der Beurteilung von Patientenaussagen zeigten. So kam es vor, daß einige Frauen versicherten, die Präparate ausgezeichnet zu vertragen, dann aber sämtliche Beschwerden angaben. Andererseits äußerten einige Frauen bewußt wenig Beschwerden, da sie wegen der Konzeptionsverhütung die Präparate weiterhin erhalten wollten. Es wurde versucht, diese Imponderabilien weitgehend einzukalkulieren, um einen Überblick über die tatsächlichen Nebenwirkungen zu erhalten. In der Tabelle 4 sind die Nebenwirkungen bei der Anwendung der einzelnen Präparate zusammengestellt. Für den Aussagewert dieser Angaben wurde der Stichprobenumfang geprüft nach der Regel $\frac{12}{n+12} \leq \frac{x}{n} \leq \frac{n}{n+12}$, dabei entspricht n der Zahl der befragten Patientinnen und x der Zahl der positiven Antworten. Für den Vergleich der Nebenwirkungen verschiedener Präparate wurde die Testgröße u berechnet nach

$$u = \frac{\frac{x_1}{n_1} - \frac{x_2}{n_2}}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \quad \text{mit } p = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2}$$

Der Vergleich der Testgröße u mit der tabellierten Sicherheitschranke u_α ergab die Aussagen über die Irrtumswahrscheinlichkeit.

Bei den Depot-Injektionen mit Deladroxate waren die Nebenwirkungen verglichen mit den anderen Präparaten sehr gering. Keine der behandelten Patientinnen gab eine Verschlechterung

des Allgemeinbefindens an. 6 der 21 Frauen fühlten sich unter der Behandlung besonders wohl. In 3 Fällen hatten Patientinnen nach der Injektion Schwindelgefühle, die sich etwa nach einer Stunde besserten. Bei einer dieser Frauen war der Schwindel so stark, daß es zum orthostatischen Kollaps kam.

Die Tabelle 5 zeigt, daß während der Behandlung, die von 1 bis 6 Zyklen dauerte, 4 der 21 Frauen an Gewicht zunahmen, während bei 2 Patientinnen eine Gewichtsabnahme verzeichnet wurde. Die Gewichtszunahme betrug in 2 Fällen 3 kg. Diese beiden Frauen erhielten Injektionen über 4 bzw. 6 Zyklen und hatten unter der Behandlung ein besonders gutes Allgemeinbefinden.

Bei den beiden oralen Präparaten SH 850 und SH 851 wurden viel häufiger Veränderungen des Allgemeinbefindens angegeben. Der Unterschied zwischen SH 850 und SH 851 war dagegen weniger auffallend. Die Verträglichkeit von seiten des Magens war in diesen Patientengruppen bei beiden Präparaten gleich. 20 % aller Frauen gaben meist zu Beginn der Behandlung Übelkeit an. Nach statistischen Prüfungen kann diese Gleichwahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % bei ausreichendem Stichprobenumfang nicht verworfen werden.

Kopfschmerzen und Müdigkeit traten unter SH 851 etwas häufiger auf. Für diese Aussage gilt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % bei ausreichendem Stichprobenumfang. Eine Patientin hatte in 2 von 6 Behandlungszyklen mit SH 851 etwa vom 16. bis 23. Zyklustag Schwindelgefühl und klagte während dieser Zeit über Schlaflosigkeit, Leibschmerzen und Brechreiz. Der Verlauf der Basaltemperaturkurven und die Prüfung der Spinnbarkeit ergaben keine Anhaltspunkte für eine stattgefundene Ovulation.

Einige Patientinnen beobachteten während der Behandlung ein Strafferwerden der Mammæ, jedoch keine Zunahme der Schmerzempfindlichkeit. Diese Veränderungen der Brustspannung traten

unter SH 851 häufiger auf (Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %). Eine Abnahme der Libido gaben 5 der mit SH 850 und 7 der mit SH 851 behandelten Frauen an. Von der ersten Gruppe bemerkten auch 3 Frauen eine Verstärkung der Libido. Die Gewichtskontrollen ergaben, daß unter SH 851 mehr Frauen an Gewicht zunahmen, aber auch mehr an Gewicht abnahmen, als unter SH 850. Verglichen mit Deladroxate kamen bei den oralen Präparaten etwa genauso oft Gewichtsveränderungen vor.

Diese Ausführungen zeigen, daß bei der Behandlung mit Deladroxate die wenigsten Nebenwirkungen auftraten. Es wurden keine Veränderungen des Allgemeinbefindens beobachtet, abgesehen von kurz dauerndem Schwindelgefühl nach der Injektion in 3 Fällen. Die oralen Präparate zeigten dagegen häufiger Nebenwirkungen. Dabei traten Kopfschmerzen und Müdigkeit bei Anwendung von SH 850, dem Präparat mit dem geringeren Progestagengehalt, etwas seltener auf.

Tab. 4: Aufgetretene Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Ovulationshemmern.

Nebenwirkungen	Deladroxate		SH 850		SH 851	
	Zykl. Pat.		Zykl. Pat.		Zykl. Pat.	
Gesamtzahl:	44	21	150	57	161	58
Übelkeit	-	-	14	11	13	12
Völlegefühl	--	-	4	4	6	6
Kopfschmerzen	-	-	11	10	18	13
Müdigkeit	-	-	11	10	16	16
Depressionen	-	-	4	4	4	4
Schwindel	3	3	-	-	2	1
Brustspannung	-	-	23	14	34	16
Libido verstärkt	-	-	-	3	-	-
Libido vermindert	-	-	-	5	-	7

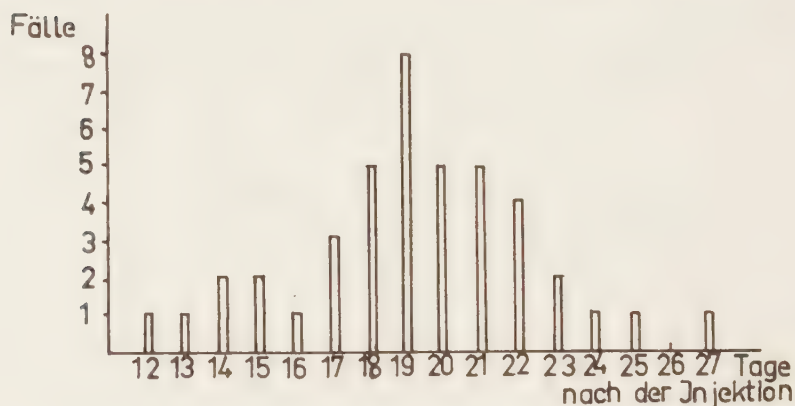
Tab. 5: Gewichtsveränderungen bei der Anwendung von Ovulationshemmern.

Gewichtsveränderungen	Deladroxate		SH 850		SH 851	
	Pat.		Pat.		Pat.	
Zunahme: 1 kg	1		8		5	
2 kg	1		2		7	
3 kg	2		-		-	
4 kg	-		2		2	
Abnahme: 1 kg	2		2		3	
2 kg	-		-		2	
3 kg	-		-		2	
4 kg	-		1		1	

2. Ablauf der Hormonentzugsblutungen

Bei Anwendung von Deladroxate waren die Zykluslängen sehr unregelmäßig, sie schwankten zwischen 18 und 34 Tagen. Das lag nur teilweise an den Patientinnen, die nicht immer pünktlich am 7. Zyklustag zur Injektion erschienen, im wesentlichen lag es an der individuell unterschiedlichen Reaktion des Endometriums. Die Wirkungsdauer des Präparates, die der Zeitspanne vom Tage der Injektion bis zum Auftreten der Hormonentzugsblutung entspricht, betrug 12 bis 27 Tage. Die genaue Verteilung ist in Abb. 2 dargestellt.

Abb. 2: Wirkungsdauer der Deladroxate-Injektionen aufgrund des Auftretens der Entzugsblutungen.



Die Abb. 2 zeigt, daß die Entzugsblutungen häufiger 18 bis 21 Tage nach der Injektion begannen, daß aber die Wirkungsdauer des Präparates mit abnehmender Zahl der Fälle auch kürzer oder länger war. Der Wirkungsdauer entsprechend betrugen 55 % der Zyklen 25 bis 28 Tage, es waren 21 % der Zyklen bis zu 34 Tagen verlängert und 24 % bis zu 19 Tagen verkürzt. Eine Patienten erhielt zweimal die doppelte Injektionsdosis. In diesem Fall begannen die Blutungen 25 und 33 Tage nach der Injektion.

Für die mittlere Zyklusdauer wurde nach diesen Angaben eine Zykluslänge von $\bar{x} = 26,2$ Tagen mit einer Streuung von $s = \pm 3,2$ Tagen berechnet. Bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,5 % liegt das Vertrauensintervall nach

$$\bar{x} - t_{\frac{\alpha}{2}} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + t_{\frac{\alpha}{2}} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}}$$

zwischen 24,8 und 27,6 Tagen. Daraus folgt, daß die mittlere Zyklusdauer bei Behandlung mit Deladroxate kürzer ist, als der normale 28-tägige Zyklus, der bei Anwendung der oralen Ovulationshemmer wegen des regelmäßigen Einnahmeschemas beobachtet wurde.

Nicht nur der Eintritt der Hormonentzugsblutungen war bei Applikation von Deladroxate unregelmäßig, sondern auch der Verlauf der Blutungen. Die Dauer der Entzugsblutungen betrug 6 bis 20 Tage, dabei waren über die Hälfte aller Blutungen länger als 8 Tage. Entweder wurden sie durch neue Deladroxate-Injektionen beendet, oder durch Anwendung anderer Präparate, wenn die Patientinnen trotz vorheriger Belehrung erst nach dem 15. Zyklustag mit anhaltenden Blutungen in die Klinik kamen.

Die Stärke der Entzugsblutungen war bei allen Patientinnen starken Schwankungen unterworfen. Oft begannen sie mit Schmierblutungen oder setzten für ein oder zwei Tage aus. Dabei trat in keinem Fall eine besonders starke Blutung auf. Eine Patientin hatte nach dem 6. Behandlungszyklus 8 Tage lang nur Schmierblutungen, während alle vorherigen Entzugsblutungen für einige Tage die normale Stärke erreicht hatten. Es überwog im ganzen der Blutungstyp der verzögerten Abstoßung des Endometriums.

Die Patientinnen, die mit SH 850 und SH 851 behandelt wurden, hatten regelmäßige Zyklen von 28 Tagen. In 3 Fällen, in denen Zyklusstörungen die Indikation gewesen war, blieb der 28-tägige Rhythmus noch mehrere Monate nach der Behandlung bestehen, bis

die vorherige Unregelmäßigkeit wieder auftrat. Diese Regelmäßigkeit kam durch den Einnahmemodus zustande, da nach 21-tägiger Einnahmezeit ein konstantes 7-tägiges Placebointervall folgte und anschließend sofort wieder mit den Progestagen-Östrogen-Kombinationen begonnen wurde. Bei diesem Einnahmeschema spricht Haller (3) von einem "straff gezügelten Endokrinium" im Gegensatz zum "Endokrinium am losen Zügel", wenn nach der Einnahmezeit erst die Blutung abgewartet und am 5. Zyklustag mit der Tabletteneinnahme angefangen wird.

Das Auftreten von Zwischenblutungen zeigte eine weitgehende Unabhängigkeit vom Beginn der Tabletteneinnahme, denn bei Einnahmebeginn am 4. oder 5. Zyklustag traten in 12 Zyklen Zwischenblutungen auf, bei etwas früherem oder späterem Einnahmebeginn in 8 Zyklen.

Tab. 6: Frequenz der Zwischenblutungen bei der Anwendung oraler Ovulationshemmer.

	SH 850	SH 851	gesamt
Gesamtzahl der Patientinnen	57	58	115
Zwischenblutungen	6	13	19
davon Einnahmefehler	1	2	3

Die Tabelle 6 zeigt die Häufigkeit des Auftretens von Zwischenblutungen bei Anwendung von SH 850 und SH 851. Bei Abzug der durch Einnahmefehler bedingten Zwischenblutungen, hatten 5 Patientinnen bei Einnahme von SH 850 Zwischenblutungen und 11, also doppelt so viele, bei Einnahme von SH 851. Prüfungen mit Hilfe der Testformeln der Seite 7 zeigten, daß mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit Zwischenblutungen bei SH 851 häufiger auftreten als bei SH 850. In beiden Fällen war der Stichprobenumfang ausreichend.

Tab. 7: Änderung der Blutungsstärke bei Anwendung oraler Progestagen-Östrogen-Kombinationen.

	SH 850	SH 851
Gesamtzahl der Patientinnen	57	58
stärker	4	1
unverändert	33	25
geringer	20	32

Nach der Tabelle 7 gaben 20 Patientinnen bei der Anwendung von SH 850 eine Verminderung der Blutungsstärke an und 32 bei SH 851. Dieses zeigt deutlich, daß SH 851 eine stärkere Reduzierung der Blutungsstärke bewirkte als SH 850.

Für diese Angabe gilt eine mit an Sicherheit grenzende Wahrscheinlichkeit. (Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 0,1% bei ausreichendem Stichprobenumfang.)

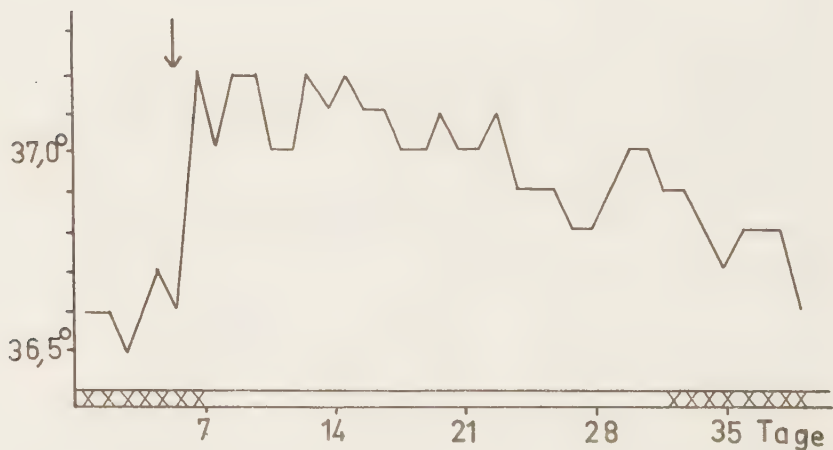
Der Vergleich der beiden oralen Kontrazeptiva zeigt also, daß bei Applikation des Präparates mit dem höheren Progestagengehalt, SH 851, häufiger Zwischenblutungen auftreten und die Hormonentzugsblutungen von geringerer Stärke sind, als bei Anwendung von SH 850.

3. Verlauf der Basaltemperaturkurven

Um die thermogenetische Wirkung der angewandten Präparate zu vergleichen, wurde von einem Teil der Patientinnen regelmäßig die Morgentemperatur gemessen.

Die 10 gut geführten Basaltemperaturkurven der mit Deladroxate behandelten Patientinnen zeigten einen der abnehmenden Wirkung des Präparates entsprechenden Verlauf. Als Beispiel wird die Basaltemperaturkurve einer Patientin in Abb. 3 wiedergegeben.

Abb. 3: Verlauf der Basaltemperatur nach Injektion von 1 ml Deladroxate.

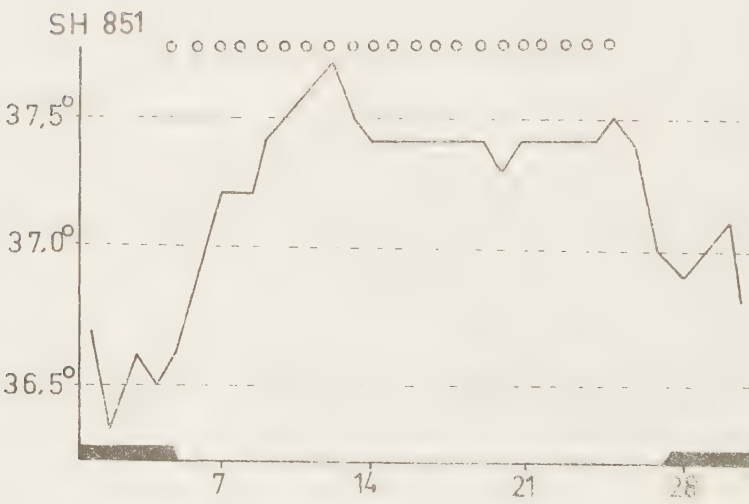
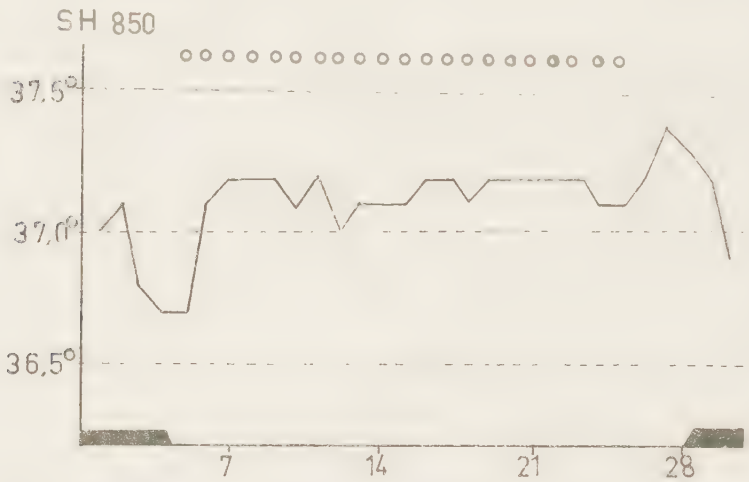


Nach der Injektion erfolgte ein Anstieg um etwa 0,4 Grad, danach ein allmählicher, pendelnder Temperaturabfall, der die Ausgangswerte kurz nach dem Zeitpunkt des Einsetzens der Hormonentzugsblutung erreichte. In fast allen anderen Basaltemperaturkurven kam der Anstieg nach der Injektion und der langsame Temperaturabfall ebenso deutlich zum Ausdruck. Der allmähliche Abfall der

Temperatur nach der initialen Erhöhung ist ein Zeichen des langsamen Abklingens der Hormonwirkung und erklärt auch, daß die Hormonentzugsblutungen oft mit Schmierblutungen begannen.

Die Morgentemperatur, die von den mit oralen Kontrazeptiva behandelten Patientinnen gemessen wurde, stieg nach Beginn der Tabletteneinnahme in allen Fällen um 0,3 bis 0,7 Grad an. In 10 % der Fälle erhöhte sich die Temperatur allmählich während der ganzen Zeit der Östrogen-Gestagen-Einnahme. Dabei war der Anteil der mit SH 850 und SH 851 behandelten Frauen gleich. Der Temperaturabfall erfolgte 2 bis 7 Tage nach Absetzen der steroidhaltigen Dragees. In Abb. 4 sind die Basaltemperaturkurven einer Patientin dargestellt, die beide Präparate nacheinander eingenommen hatte. Bei Anwendung von SH 851 verlief die Basaltemperatur etwa um 0,2 Grad höher als bei Einnahme von SH 850. Die Berechnung der Durchschnittswerte aller Temperaturkurven ergab für SH 851 eine um 0,1 Grad stärkere Temperaturerhöhung als für SH 850. Die stärkere Temperaturerhöhung kann als eine verstärkte gestagene Wirkung angesehen werden.

Abb. 4: Basaltemperaturkurven von ein und derselben Patientin unter der Behandlung mit SH 850 und SH 851.



4. Prüfung der Spinnbarkeit des Zervikalsekretes

Für die antikonzeptionelle Wirkung der Progestagen-Östrogen-Kombinationen wird unter anderem auch der zervikale Faktor verantwortlich gemacht. Im normalen Zyklus zeichnet sich der Zervikalschleim während der Ovulationsphase durch Zellarmut, Elektrolytreichtum, hohen Wassergehalt und reichlicher Menge aus. Diese Veränderungen des Zervikalschleimes ermöglichen erst die Penetration für Spermien und begünstigen eine Konzeption. Die Abnahme der Viskosität wird deutlich bei der Untersuchung der Spinnbarkeit. Cohen (2) beobachtete in normalen Zyklen während der Ovulationsphase eine Spinnbarkeit des Zervikalsekretes von 8 bis 18 cm.

Zur Prüfung der Spinnbarkeit unter der Therapie von SH 850 und SH 851 wurde mit einer Kornzange aus dem Zervikalkanal Sekret entnommen und gemessen, wie weit sich der Schleim beim Öffnen der Zange auseinanderziehen ließ. Die Messungen wurden an den verschiedenen blutungsfreien Tagen, an denen die Patientinnen zu Kontrolluntersuchungen erschienen, durchgeführt.

Tab. 8: Spinnbarkeitsprüfungen des Zervikalsekretes bei Anwendung oraler Ovulationshemmer.

Spinnbarkeit	SH 850	SH 851
unter 1 cm	42	34
1 cm - 1,5 cm	8	11
2 cm - 2,5 cm	10	9
3 cm	2	-
Anzahl der Messungen	62	74

5. Scheidenabstrichuntersuchungen bei der Anwendung oralen Ovulationshemmer

Zur Untersuchung der Wirkung der Steroidpräparate auf das Vaginalepithel wurden von den Patientinnen Scheidenabstriche entnommen. Nach Papanicolaou und Traut (4) sind im Scheidenabstrichpräparat einer Frau mit normalen Zyklen während der Follikelphase, besonders auf der Höhe der Östrogeneinwirkung, vorherrschend eosinophile Zellen mit pyknotischen Zellkernen vorhanden als Zeichen einer stärkeren Proliferation des Epithels während dieser Zyklusphase. In der Corpus-Luteum-Phase wird das Zellbild durch ein Überwiegen der zyanophilen Zellen mit bläschenförmigen Kernen geprägt.

Im normalen 28-tägigen Zyklus bestimmte Pundel (6) den Prozentsatz der pyknotischen Kerne (Karyopyknose-Index) und den Prozentsatz der eosinophilen Zellen (Eosinophilie-Index). Dabei fand er für die Ovulationsphase Karyopyknose-Indices von 60 bis 90 % und Eosinophilie-Indices von 50 bis 70 %, gegenüber Werten von 15 bis 78 % bzw. von 5 bis 50 % für die früheren oder späteren Zyklusphasen.

Um die Kornifikationswerte unter der Behandlung mit den oralen Ovulationshemmern zu bewerten, wurden die Abstrichpräparate nach Papanicolaou gefärbt, und der Anteil der pyknotischen Kerne und eosinophilen Zellen von je 200 Zellen ausgezählt. Die Kernpyknosen wurden ähnlich wie von Pundel nach der Kernschrumpfung und der Kernverdichtung beurteilt, die Eosinophilie-Werte nach der Anfärbung der Zellen.

Von den Patientinnen, die SH 850 und SH 851 erhalten hatten, konnten je 60 Scheidenabstrichpräparate ausgewertet werden. Die Kornifikationswerte einzelner Patientinnen zeigten individuelle Unterschiede bei beiden Präparaten auf. Zum Beispiel lagen 5 Karyopyknose-Werte einer Patientin zwischen 35 und

74 %, während in einem anderen Fall unter der gleichen Behandlung und an etwa den gleichen Zyklustagen die Werte zwischen 10 und 17 % betrugen. Dieser individuelle Unterschied trägt zur Streuung der ermittelten Werte bei. Er ist mit einer differenten endogenen Ausgangssituation und mit einer unterschiedlichen Ansprechbarkeit des Vaginalepithels zu erklären.

Bei Anwendung von SH 850 wurden Karyopyknose-Werte von 7 bis 57 % und Eosinophilie-Werte von 3 bis 42 % gefunden. Bei Behandlung mit SH 851 lagen die Pyknose-Werte zwischen 5 und 68 %, die Eosinophilie-Werte zwischen 2 und 46 %. Fast alle Kornifikationswerte lagen also unter dem Bereich, der nach Pundel für die Ovulationsphase typisch ist.

In den graphischen Darstellungen der Abb. 5 und 6 sind die Durchschnittswerte mit den minimalen und maximalen Abweichungen eingezeichnet. Zur Glättung der Kurven wurden die Werte von 3 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils zusammengezogen. Dieses Verfahren ist berechtigt, da wegen des unterschiedlichen Einnahmebeginns Behandlungstage und Zyklustage nicht in allen Fällen übereinstimmen. Ebenso wurden zur Berechnung der Streuung

$$s^2 = \frac{1}{N-1} \sum_1 (x_i - \bar{x})^2$$

die Werte von drei aufeinanderfolgenden Tagen benutzt. Dabei sind: N die Zahl der Meßwerte, $\bar{x}$ die Mittelwerte, gemittelt über drei Tage, und x_i die einzelnen Meßwerte. Die Abbildungen zeigen ein Ansteigen der Kornifikationswerte bei Beginn der Behandlung, das besonders auffällig bei SH 851 ist. Gleichzeitig findet man eine besonders starke Streuung der Meßwerte. Daher ist anzunehmen, daß vor allem SH 851 bei einem Teil der Patientinnen zunächst noch eine stärkere Proliferation des Vaginalepithels zuläßt, die aber bei längerer Behandlungsdauer wieder abnimmt. Der Verlauf bleibt dann wellenförmig konstant.

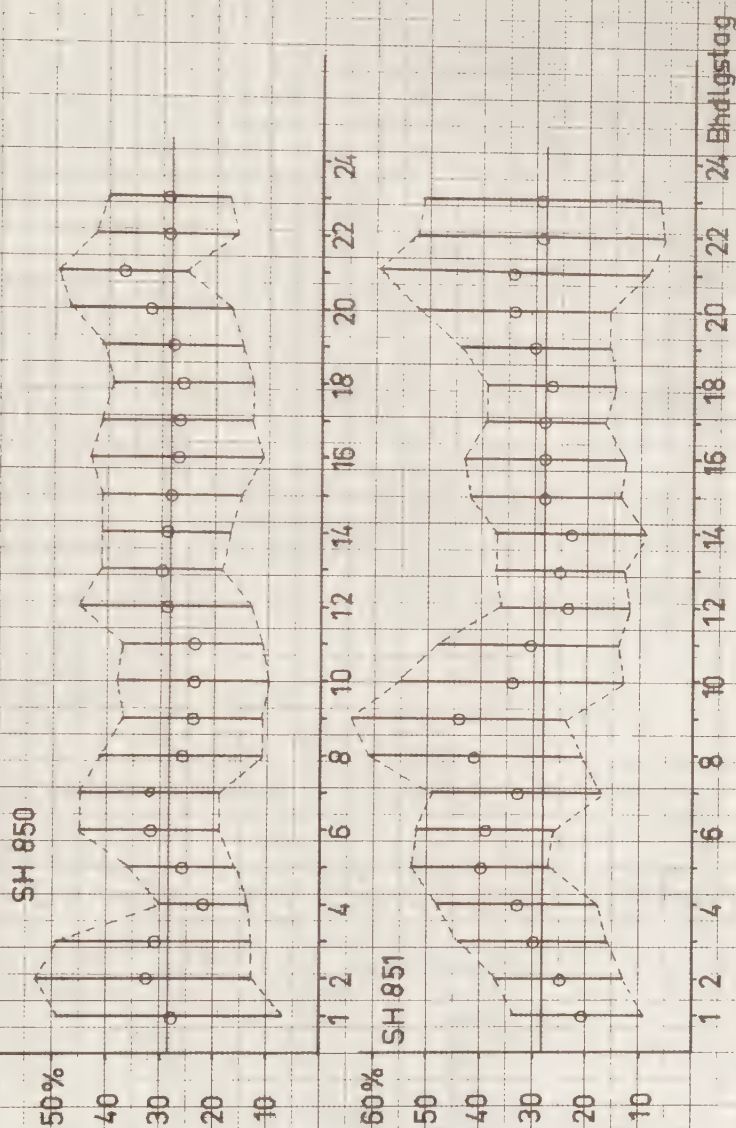


Abb. 5 Mittlere Karyokinese-Indices mit minimalen und maximalen Abweichungen bei Anwendung von SH 850 und SH 851

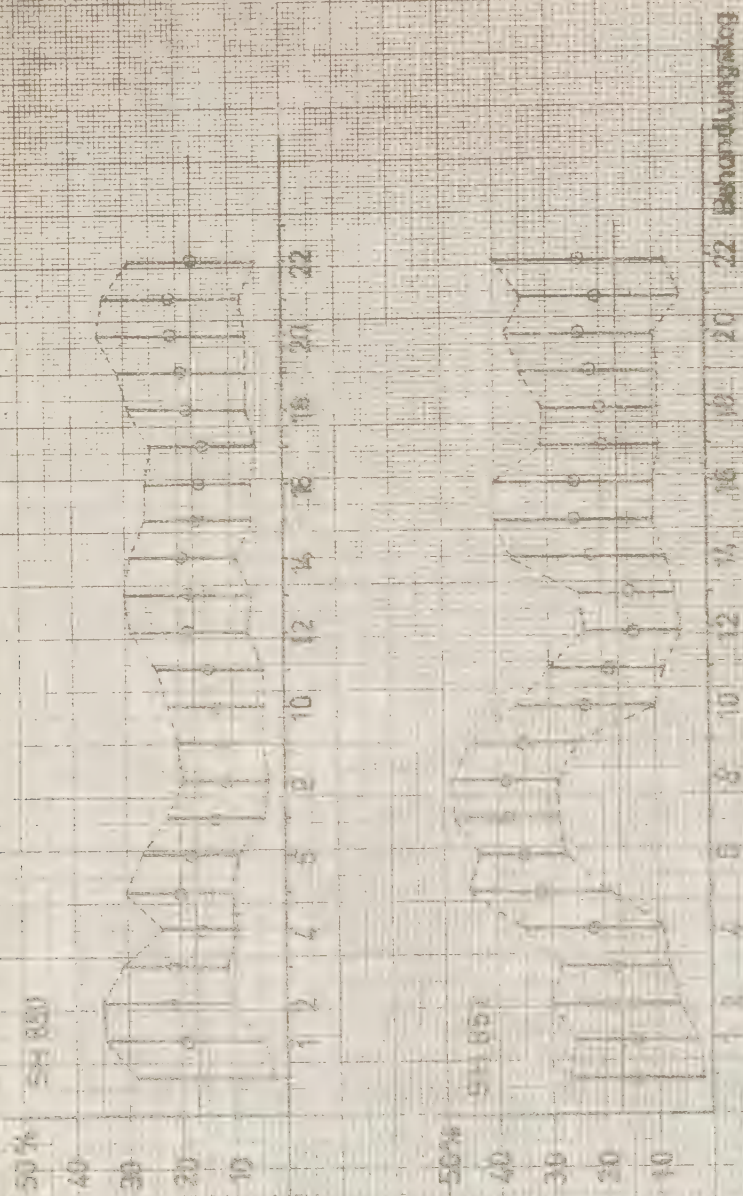


Abb. 3. Mittlere Essigsäure-Indizes (SH 850 und SH 851) im Verlauf der Behandlung und maximalen Abweichungen.

Um die unterschiedliche Wirkung der Präparate auf das Vaginalepithel zu untersuchen, wurden jeweils die mittleren Eosinophilie- und Pyknose-Indices bei Anwendung von SH 850 und SH 851 miteinander verglichen. Für die Testgröße

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s} \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}} \quad \text{mit } s^2 = \frac{(N_1 - 1) \cdot s_1^2 + (N_2 - 1) \cdot s_2^2}{N_1 + N_2 - 2}$$

wurden die mittleren Meßwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ und die Streuungen s_1^2 und s_2^2 für SH 850 bzw. SH 851 über den 1. bis 21. Behandlungstag berechnet.

$$\bar{x}_1 = \frac{1}{N_1} \sum_{i=1} x_{1i} ; \bar{x}_2 = \frac{1}{N_2} \sum_{i=1} x_{2i} ; s_1^2 = \frac{1}{N_1 - 1} \sum_{i=1} (x_{1i} - \bar{x}_1)^2 ; s_2^2 = \frac{1}{N_2 - 1} \sum_{i=1} (x_{2i} - \bar{x}_2)^2$$

Die Testgröße t wurde mit der tabellierten Sicherheitsschranke t_α verglichen.

Mit einer Aussagesicherheit von 80 % ist für SH 851 der mittlere Eosinophilie-Index größer als für SH 850. Über das Verhältnis der mittleren Pyknose-Indices läßt sich mit einer Aussagesicherheit bis herab zu 70 % kein Unterschied feststellen. Die geringe Aussagesicherheit von 80 % beim Vergleich der mittleren Eosinophilie-Indices ist auf den wellenförmigen Verlauf der Kurve während der Behandlungstage mit SH 851 zurückzuführen. Daß auch mit einer geforderten Aussagesicherheit von 70 % ein Vergleich der mittleren Pyknose-Indices nicht möglich ist, liegt an der starken Streuung der Meßwerte dieser Kurven und weniger an dem wellenförmigen Verlauf während der Behandlungstage.

Die etwas stärkere Proliferation des Vaginalepithels unter SH 851, die beim Vergleich der mittleren Eosinophilie-Indices gefunden wurde, ist auffallend bei der höheren Gestagendosis dieses Präparates. Dagegen zeigten sich bei der Untersuchung der Pyknose-Indices keine Unterschiede der Proliferationsstärke des Vaginalepithels.

Diskussion

Eine Differenzierung in der Anwendung der drei geprüften Ovulationshemmer ist schon allein wegen der verschiedenen Applikationsformen notwendig. Die Durchführung einer einmaligen Depot-Injektion ist einfach und setzt nicht unbedingt Verständnis und Zuverlässigkeit von seiten der Patientinnen voraus. Außerdem hat diese Applikationsform den Vorteil, daß sie auch bei Frauen mit anamnestischen Magen-Darm-Beschwerden in Frage kommt.

Die Deladroxate-Injektionen verursachen nach diesen Untersuchungen bedeutend weniger Nebenwirkungen als die oralen Kontrazeptiva. Bei diesem Ergebnis ist zu beachten, daß Veränderungen, die das Allgemeinbefinden betreffen, sehr stark von subjektiven Faktoren abhängig sind. Während nach einer einmaligen Depot-Injektion die Patientin später nicht mehr daran denkt, Beschwerden dieser Injektion zuzuschreiben, ist es bei täglicher Tabletteneinnahme sehr viel naheliegender, für jede Störung des Allgemeinbefindens diese Tablette als Ursache anzunehmen. Es wurde versucht, diesen subjektiven Faktor durch sehr genaue Befragung auszuschließen. Doch ist die gute Verträglichkeit der Deladroxate-Injektionen so auffallend, daß die Ursache dafür nicht allein die Applikationsform ist, sondern vielmehr auch die Zusammensetzung des Präparates.

Ein Nachteil der Deladroxate-Injektionen ist der unregelmäßige Ablauf der Hormonentzugsblutungen. Für die Patientinnen ist es unangenehm, wenn der Eintritt der nächsten Entzugsblutung nicht genau vorausszusagen ist. Auch ist die meist lange anhaltende Blutung, die nie sehr stark ist, sehr lästig. Darum ist dieses Depot-Präparat vor allem bei langfristigen Behandlungen anwendbar, da dann die Blutung jedesmal durch eine neue Injektion zum Sistieren gebracht werden kann.

Die Entzugsblutungen nach Einnahme von SH 850 entsprechen einer normalen Blutungsmenge, während SH 851 die Blutungsstärke reduziert. Die Hemmung der Proliferation des Endometriums und damit die Verringerung der Blutungsstärke beruht auf der starken gestagenen Wirkung dieses Präparates. Bei Hypermenorrhoeen ist SH 851 deshalb vorzuziehen.

Bei Anwendung von SH 851 treten häufiger Zwischenblutungen auf als unter SH 850. Vergleicht man diese Beobachtung mit der von G. Pincus (5), daß bei reiner Gestagenbehandlung häufiger Zwischenblutungen einsetzen, als bei Anwendung von Kombinationspräparaten, so liegt es nahe, die vermehrten Zwischenblutungen auf die stärkere Gestagenwirkung von SH 851 zurückzuführen.

Die gleiche Erklärung dient auch für die etwas stärkere Temperaturerhöhung, die bei Anwendung dieses Präparates beobachtet wurde.

Bei der Auswertung der Scheidenabstrichpräparate sind sehr stark streuende Werte für die Eosinophilie- und Pyknose-Indices erhalten worden, die die Beurteilung der Ergebnisse erschweren. Die sonst für die Ovulationsphase typische Erhöhung dieser Indices treten bei beiden Präparaten nicht auf. Beim Vergleich beider Präparate sind die mittleren Eosinophiliewerte für SH 851 etwas höher als für SH 850. Doch hat diese Aussage eine relativ hohe Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 %. Für die mittleren Pyknose-Indices kann wegen der großen Streubreite ein Unterschied zwischen den beiden Präparaten nicht ermittelt werden. Für die Beurteilung des Proliferationsgrades des Vaginalepithels ist jedoch die Zahl der Kernpyknosen in den Abstrichpräparaten ebenso wichtig wie die Anfärbbarkeit des Zellplasmas. Da bei einer zunehmenden Proliferation zuerst die Kernpyknose und dann die Eosinophilie beobachtet wird, ist der Pyknose-Index sogar ein feinerer Maßstab für diese Veränderungen des Epithels (Smolka und Soost, 7). Der Unterschied der Proliferation des Vaginalepithels bei Anwendung von SH 850 und SH 851 ist darum nicht eindeutig. Der höheren Gestagendosis des Präparates SH 851

würde eher eine hemmende Wirkung auf das Endometrium entsprechen.

Der Vergleich der beiden oralen Kontrazeptiva zeigt für SH 950 eine deutliche geringere Ausprägung der gesagten Wirkung bei der Beobachtung der Blutungsstärke und der Höhe der Basaltemperatur.

Zusammenfassung

In der Poliklinik der I. Universitätsfrauenklinik wurden 136 Patientinnen beobachtet, die mit den folgenden drei Progestagen-Östrogen-Kombinationen behandelt wurden:

150 mg Dihydroxy-progesteron-acetophenid
+ 10 mg Östradiol-Önanthrat (Deladroxate), parenteral

0,5 mg 18-homo-Äthinylnortestosteron
+ 0,05 mg Äthinylöstradiol (SH 850), oral

3,0 mg Äthinylnortestosteron-acetat
+ 0,05 mg Äthinylöstradiol (SH 851), oral

Die klinischen und experimentellen Untersuchungen zeigten folgende Ergebnisse:

1. Nebenwirkungen wurden bei Applikation von Deladroxate praktisch nicht beobachtet; lediglich nach 3 von 44 Injektionen trat vorübergehend Schwindelgefühl auf.

Bei Behandlung mit SH 850 und SH 851 gaben 20 % der Frauen Übelkeit an, meist in den ersten Behandlungszyklen. Unter SH 850 traten Kopfschmerzen und Müdigkeit etwas seltener auf als unter SH 851.

2. Die Hormonentzugsblutungen traten sehr unregelmäßig, nämlich von 12 bis 27 Tagen nach den Deladroxate-Injektionen auf. Zykluslängen von 19 bis 34 Tagen wurden beobachtet. Nur 55 % der Zyklen entsprachen einer Länge von 25 bis 28 Tagen. Die Stärke der Blutungen war vermindert, doch dauerten die Blutungen immer sehr lange. In allen Fällen mußten sie entweder durch eine neue Deladroxate-Injektion oder durch andere Präparate zum Sistieren gebracht werden.

Bei Anwendung der oralen Kontrazeptiva waren die Zyklen sehr regelmäßig. Nach Einnahme von SH 850 war die Blutungsstärke in

35 % der Fälle vermindert, nach SH 851 in 55 % der Fälle. Zwischenblutungen traten unter Anwendung von SH 850 bei 8 Patientinnen auf, unter SH 851 bei 13 Patientinnen, also doppelt so häufig.

3. Die Basaltemperatur stieg nach den Deladroxate-Injektionen sofort an, fiel in der Regel einige Tage nach der Injektion langsam ab und erreichte die Ausgangswerte etwa zur Zeit des Eintritts der Entzugsblutungen.

Die Basaltemperaturmessungen während der Behandlung mit SH 850 und SH 851 ergaben für SH 851 einen um durchschnittlich 0,1 Grad höheren Verlauf.

4. Das Zervikalsekret zeigte bei Spinnbarkeitsprüfungen unter der Anwendung von SH 850 und SH 851 eine starke Viskosität, die sich während der Behandlung nicht änderte. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Präparaten bestanden nicht.

5. Die Bestimmung der Karyopyknose-Indices der Vaginalabstriche ließ keine unterschiedliche Wirkung der oralen Präparate erkennen, während die mittleren Eosinophilie-Indices bei Anwendung von SH 851 etwas höher lagen. Für den Proliferationsgrad des Vaginalepithels konnte damit kein eindeutiger Unterschied zwischen den beiden oralen Präparaten festgestellt werden.

Die Anwendung von Depot-Präparaten mit Deladroxate hat also den Vorteil einer sehr guten Verträglichkeit, aber den Nachteil des unregelmäßigen Ablaufs der Hormonentzugsblutungen. Die Untersuchungen über die Wirkung der beiden oralen Progestagen-Östrogen-Kombinationen zeigen, daß bei niedrigerer Progestagendosis Nebenwirkungen etwas seltener auftreten, die Hormonentzugsblutungen nicht so stark reduziert werden und die Zahl der Zwischenblutungen geringer ist.

Literaturverzeichnis

1. Bickenbach, W., Paulicovics, E.: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau.
Zbl. Gynäk. 68 (1944)
2. Cohen, M., Stein, Kaye: Spinnbarkeit, a Characteristic of Cervical Mucus.
Fert. a. Ster. Vol. 3 (1952)
3. Haller, J.: Ovulationshemmung durch Hormone.
Thieme, Stuttgart 1965
4. Papanicolaou, G.N.: Atlas of exfoliative cytology.
University Press, Cambridge, Mass. 1954
5. Pincus, G., Rock, Garcia: Fertility control with oral medication.
Amer. J. Obstet. Gynec. 75 (1958) 1333
6. Pundel, J.P.: Acquisitions récentes en cytologie vaginale hormonale.
Masson et Cie. Paris 1957
7. Smolka, H., Soost, H.J.: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik.
Thieme, Stuttgart

Zum Schluss meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Bickenbach, an dessen Klinik diese Arbeit entstand, und Herrn Prof. Dr. R. Kaiser für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung sehr herzlich danken.

Außerdem danke ich Herrn Oberarzt Dr. H.J. Soost für die Anfärbung der zytologischen Präparate und die Bereitstellung eines Mikroskops.

Lebenslauf

Am 14. 10. 1942 wurde ich in Balten, Kr. Elchniederung, (Ostpreußen) als 4. Kind des Landwirts Herbert Spilgies und seiner Ehefrau Ilka, geb. Wedler, geboren.

Mein Vater verunglückte 1950 auf einer Baustelle in Bremen tödlich.

Ich besuchte die Grundschule in Dörverden, Kr. Verden/Aller, anschließend das neusprachliche Gymnasium in Verden.

Nach Ablegung der Reifeprüfung begann ich im Sommersemester 1962 das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, wo ich meine Vorklinik absolvierte. Das erste klinische Semester studierte ich in Heidelberg und setzte dann meine medizinische Ausbildung an der Universität in München fort.

Im Februar 1968 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

